

**Die Wirkung von niedrigen Tetracyclindosen
auf die Kariesaktivität und der Nachweis in den Zähnen
von syrischen Goldhamstern**

von

Peter Müller

aus

Ellwangen

Aus der Abteilung für Zahnerhaltung
(Vorstand: Prof. Dr. A. Kröncke)
der Klinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt)

**Die Wirkung von niedrigen Tetracyclindosen
auf die Kariesaktivität und der Nachweis in den Zähnen
von syrischen Goldhamstern**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Peter Müller
aus
Ellwangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke
Referent: Univ.- Doz. Dr.Dr. R. Harndt
Koreferent: Prof. Dr. A. Kröncke

Tag der mündlichen Prüfung: 24.7.1969

Inhaltsübersicht

	Seite
Einleitung	
Literarischer Teil	1
Fragestellung	5
Untersuchung	
Methodik	6
Literatur zur Methodik	9
Ergebnisse	
I. Allgemeine Befunde	11
II. Befunde der Schliffe	12
III. Befall der 1. und 2. Molaren	14
IV. Befall der 3. Molaren	14
V. Befall der lingualen und bukkalen Glatthflächen	17
VI. Bildteil	18
VII. Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen	23
Diskussion	25
Zusammenfassung	30
Literaturverzeichnis	31

E I N L E I T U N G

=====

Literarischer Teil

Mit der Entwicklung der Tetracycline (1948-1953) erhielt die Medizin ein neues Mittel zur wirksamen Bekämpfung von Krankheitserregern. Doch schon nach wenigen Jahren zeigten sich verschiedene unerwünschte Nebenwirkungen dieser Medikamente.

SHWACHMAN H. et al. (51) beschrieben 1956 eine Braunfärbung bei Zähnen von Kindern, die während der Zahnentwicklung Tetracyclingenaben erhalten hatten. Dieser Zusammenhang wurde später von mehreren Autoren bestätigt. Eine weitere Eigenschaft des Antibiotikums zeigte sich in histologischen Schliffen dieser verfärbten Zähne. Im UV-Licht traten in der Schicht, die dem Entwicklungsalter der Zähne zur Zeit der Tetracyclingenaben entsprach, fluoreszierende Linien und Banden auf. Diese Eigenschaft der Tetracycline wird zu Untersuchungen mineralisierender Gewebe benützt. Andere Autoren (17, 22, 23, 24) bedienen sich dieser Wirkung, indem sie Tetracycline zur Vitalfärbung beim Studium von Wachstums- und Stoffwechselvorgängen verwenden. Die Durchgängigkeit dieses Arzneimittels durch die Plazenta wurde von RENDLE-SHORT T.J. 1962 (45) und von DOUGLAS A.C. 1963 (11) beschrieben. Sie beobachteten Verfärbungen bei Milchzähnen von Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Tetracycline erhalten hatten.

Nach den ersten klinischen Beobachtungen setzten bald tierexperimentelle Untersuchungen ein. Schon 1956 stellte ANDRE T. (1) nach Tetracyclin-Injektionen bei Mäusen Ablagerungen im Schmelz und Dentin fest. Weitere Versuche mit diesem Antibiotikum erbrachten seinen Nachweis in den Zähnen von Ratten (3, 4, 7, 12, 16, 55), Meerschweinchen (22, 23, 24) und Hunden (2, 6, 8, 42).

OWEN L.N. 1963 (43) gab einer Windhündin während der letzten 8 Schwangerschaftstage oral Tetracycline. Die Milchzähne und Teile der bleibenden Zähne, die während dieser 8 Tage mineralisiert wurden, wiesen an verschiedenen Stellen Fluoreszenz auf.

JOHNSON R.H. 1964 (20) stellte nach oralen therapeutischen Tetracyclindosen an schwangere Ratten in den Zähnen der Nachkommen ebenfalls Fluoreszenz fest. Auch bei Tetracyclingaben an die Mütter während der Zeit der Laktation fluoreszierten die Zähne der jungen Ratten im UV-Licht. Das Passieren der Plazentaschranke durch diese Arzneimittel und ihre Weitergabe an die Nachkommen über die Muttermilch wurde in weiteren Experimenten bei Ratten (9, 21, 38) und bei Hunden (38) gezeigt.

Bei einem Vergleich zwischen den Ergebnissen aus Tierexperimenten, die man mit Tetracyclinen und anderen Antibiotika erhielt, zeigen sich enge Beziehungen und gegenseitige Ergänzungen der Befunde. Untersuchungen über die Wirkung von Antibiotika auf die Kariesaktivität verschiedener Tiere wurden mit Penicillin schon 1946 durchgeführt.

Eine signifikante Kariesreduktion nach Penicillingenaben wurde bei Ratten (40, 61, 62) und Goldhamstern (63) festgestellt. Auch wenn dieses Antibiotikum in relativ geringen Dosen nur einmal in der Woche an Ratten verabreicht wurde, fanden FITZGERALD R.J. et al. 1960 (13) eine deutliche Hemmung der Kariesentwicklung. SHAW J.H. 1964 (50) gab ebenfalls geringe Penicillinzusätze in das Futter von Ratten. Er stellte jedoch einen relativ vermehrten Kariesbefall im Vergleich zu höheren Penicillinkonzentrationen fest.

Eine Übertragung der oralen Mikroflora von Hamsterweibchen auf ihre Jungen fand KEYES P.H. 1960 (30), 1962 (31). Bei Hamstern, deren Mütter vor, während und 1 Woche nach der Geburt Penicillin erhalten hatten und die nach 25 Tagen entwöhnt wurden, war die Kariesaktivität niedrig bis unbedeutend. Diese nicht-kariogene Mundflora wurde mehreren Generationen weitergegeben. Die Tiere erhielten

auch ohne weitere Antibiotikaverabreichung keine Karies mehr.

Daraufhin versuchten SHAW J.H. et al. 1962 (49) die orale Flora bei Ratten durch Zahnextraktionen und Penicillintherapie während der Schwangerschaft und Laktation zu unterdrücken. Bei den Nachkommen dieser Mütter zeigte sich jedoch nur eine geringe Kariesreduktion. Die Autoren schlossen daraus, daß trotz Penicillingabe an die Mütter bei den jungen Tieren eine genügend starke Flora für den aktiven Kariesbeginn errichtet worden war.

Bei einem Vergleich zwischen der Wirkung von Penicillin und Tetracyclin fanden STEPHAN R.M. et al. 1952 (52) eine geringere Kariesreduktion durch Tetracyclin. ROSEN S. et al. 1956 (46) stellten nach Penicillin- und Tetracyclinzusätzen im Futter bei Ratten ganz ähnliche bakteriologische Ergebnisse fest. Auch hier ergab sich eine größere Kariesreduktion nach Penicillingaben. SHAW J.H. et al. 1957 (48) verwendeten zwei verschiedene Rattenstämme und fanden, daß die Kariesreduktion durch Tetracycline bei weißen Ratten viel größer war als bei Baumwollratten. Bei Verwendung von Penicillin verhielt es sich genau umgekehrt.

Es folgten weitere Tierversuche mit Tetracyclin unter besonderer Berücksichtigung der Verabreichungszeit und der Auswirkung auf Glattflächen- und Fissurenkaries. Als Versuchstiere dienten Ratten. ZIPKIN I. et al. 1960 (64) gaben während verschiedener pränataler und post-partum Perioden hohe Dosen Tetracyclin ins Trinkwasser. Nach der Entwöhnung erhielten die jungen Ratten 60 Tage lang kariogene Kost. Sie zeigten nach dieser Zeit eine starke Kariesreduktion gegenüber den Kontrolltieren. 1961 unternahmen diese Autoren (34) weitere Versuche, um eine Übertragbarkeit der kariogenen Mundflora nachzuweisen. Verschiedene Gruppen von Ratten erhielten während verschiedener Zeiten nach der Geburt 1 bis 2 Wochen lang relativ hohe Tetracyclindosen ins Trinkwasser. Diese jungen Ratten zeigten einen deutlich geringeren Kariesbefall, wenn sie von den Kontrolltieren getrennt gehalten wurden. Ein ähnlicher Kariesbefall war festzustellen, wenn sie mit den Kontroll-

tieren zusammengehalten wurden. Die Autoren schlossen daraus, daß die Tetracycline eine Veränderung der kariogenen Mundflora bewirken, die zu einer Kariesreduktion führt. Weitere Tierexperimente bestätigten diese Annahme.

GOLINSKAJA M.S. 1966 (15) gab Ratten täglich Tetracycline ins Trinkwasser. Es ergab sich eine Verlangsamung der Karies, gleichzeitig mit einer starken Verringerung der Laktobazillen. Neben der bereits beschriebenen antibakteriellen Wirkung dieses Antibiotikums auf die Mundflora führt diese Autorin die antikariöse Wirkung auch auf die Verringerung des Ca^{++} -Einbaus in die verkalkenden Gewebe der Molaren nach Tetracyclingaben zurück.

LARSON R.H. et al. 1963 (35) gaben Rattenmüttern und deren Jungen vor der Entwöhnung Tetracycline ins Trinkwasser. Die vorbehandelten Tiere übertrugen einen niedrigen Grad an Kariesaktivität, und die Autoren wiesen auf eine relativ stabile Änderung der kariogenen Flora hin.

Besondere Berücksichtigung fand bei den Versuchen von LARSON R.H. et al. 1967 (37) die Tatsache, daß die Kariesreduktion durch Tetracycline im wesentlichen in einer Reduktion der Glattflächenkaries bestand. Dies zeigte, daß die Mikroorganismen, die für die Glattflächenkaries verantwortlich waren, selektiv durch die Tetracyclintherapie unterdrückt wurden. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit Versuchen von LARSON R.H. et al. 1963 (36), FROSTELLI G. et al. 1967 (14). Sie nehmen an, daß für eine Kariesaktivität an den Glattflächen eine andere Mikroflora nötig ist als für eine Kariesaktivität in den Fissuren.

Besonders weisen LARSON R.H. et al. 1967 (36) darauf hin, daß zur Erzeugung kariöser Läsionen an den Glattflächen außer einem speziellen Bakterientyp in der Mundflora noch eine besondere Diät erforderlich ist, welche eine Akkumulation von Plaques auf den empfänglichen Glattflächen der Zähne erlaubt.

Fragestellung

So zeigt es sich, daß beim Menschen und bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Hunden eine Ablagerung von Tetracyclinen in den Zähnen festgestellt wurde. Auch eine Weitergabe dieses Antibiotikums an die Nachkommen während der Schwangerschaft und Laktation wurde bei Menschen, Hunden und Ratten gezeigt. In der vorliegenden Untersuchung soll die Tetracyclinablagerung in Hamstermolaren nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang soll überprüft werden, ob durch die eingelagerten Tetracycline Zahnverfärbungen und Mineralisationsstörungen hervorgerufen werden.

Bei den im Schrifttum beschriebenen Versuchen, die sich mit der Beziehung zwischen Tetracyclingaben und Kariesaktivität befassen, wurde eine relativ hohe Dosierung verwendet. So stellt sich für die vorliegende Untersuchung die Frage, wie sich niedrige Tetracyclindosen auf die Kariesaktivität von jungen Hamstern auswirken und welche Zahnflächen besonders betroffen werden und ob nach Absetzen des Antibiotikums eine Wiederherstellung der kariogenen Mundflora eintritt.

Es soll außerdem überprüft werden, ob die in die Zahnhartsubstanzen eingebauten Tetracycline eine kariesreduzierende Wirkung entfalten.

U N T E R S U C H U N G

=====

Methodik

Zur Untersuchung dieser Fragen wurden zuerst einige Voruntersuchungen durchgeführt. Nach deren Abschluß konnten verschiedene Feststellungen getroffen werden:

- a) die hier verwendeten Hamster entwickelten nach Gabe einer pulverisierten, kariogenen Diät sowohl Fissuren- als auch Glattflächenkaries. Dies zeigte, daß die Tiere eine kariogene Mundflora sowohl für Glattflächen- als auch für Fissurenkaries besaßen. Diese Flora wurde in ihrer kariogenen Wirkung durch die verwendete Diät unterstützt.
- b) die tägliche Trinkmenge war für die einzelnen Hamster unterschiedlich, für jedes Einzeltier jedoch ziemlich konstant. Eine Änderung der Trinkmenge nach einem Tetracyclinzusatz trat nicht ein. So konnte die Zufuhr des Antibiotikums mit weitgehender Genauigkeit auf 20mg/kg Körpergewicht eingestellt werden.

Bei den Versuchen wurden syrische Goldhamster mit einem Alter von 3 bis 4 Monaten verwendet. Die Tiere wurden in Plastikkkäfigen mit einem Drahtdeckel und Sägespänen als Unterlage gehalten. Je ein Männchen und ein Weibchen wurden bis zur Schwangerschaft des Weibchens in einem Käfig zusammengebracht. Dann wurden die Männchen entfernt. Als Trinkwasser diente normales Leitungswasser mit einem Zusatz von 20mg Pyrolidino-methyl-tetracyclin pro kg Körpergewicht. Die Erneuerung des Trinkwassers und die Bestimmung der Tetracyclinmenge erfolgte jeden 3.Tag entsprechend dem Gewicht und der täglichen Trinkmenge. Als Futter erhielten die Tiere eine Meerschweinchen-Diät (Firma Altromin) mit einem Zusatz von 25% Sonnenblumenkernen. Nachdem die Hamsterweibchen geworfen hatten, erhielten sie noch 24 Tage lang den Tetracyclinzusatz ins Trinkwasser.

Es wurde beobachtet, daß die jungen Hamster während der letzten 8 Tage auch selbständig tetracyclinhaltiges Trinkwasser zu sich nahmen. Dann wurden die Jungen entwöhnt und je drei bis fünf Tiere in einem Käfig untergebracht. Sie erhielten 63 Tage lang normales Leitungswasser und die pulverisierte kariogene Diät nach KEYES (29) ad libitum.

KEYES-Diät für Albino- und Goldhamster:

Staubzucker	59%
Magermilchpulver	27%
Weizen-Vollkornmehl	6%
Alfalfa-Pulver	3%
Voll-Leber pulverisiert	2%
Leberpulver	2%
Osborne-Mendel-Salzgemisch	1%

Die Versuchsanordnung für die Kontrolltiere unterschied sich nur dadurch, daß sie keinen Tetracyclinzusatz ins Trinkwasser erhielten. Es wurde auf eine strenge Trennung beider Versuchsgruppen geachtet. Nach Ablauf der Versuchszeit wurden die Tiere getötet und die Kiefer herauspräpariert. Es erfolgte eine Fixation in 10%igem Formalin.

Zur Aufzeichnung der kariösen Läsionen wurde die Registrierung nach STRALFORS A. und KESKITALO E. 1960 (53) verwendet. Sie erfolgt ähnlich wie die gewöhnliche Registrierungsmethode beim Menschen und gestattet eine gute Trennung von Glattflächen- und Fissurenkaries.

Nach Reinigung und Trocknung der Kiefer wurden die Prädilektionsstellen der Zähne mit Hilfe eines binokularen Oberflächenmikroskops auf kariöse Läsionen untersucht. Eine kleine Nadel mit einer feinen Spitze diente als Sonde. Als kariös wurden die Stellen charakterisiert, bei denen ein Eindringen der Nadel in die erweichte Zahnsubstanz möglich war. Prädilektionsstellen waren die Fissuren der okklusalen Oberflächen und die mesiale, distale, linguale und bukkale Glattfläche. Die einzelnen Fissuren der Molaren wurden dadurch definiert, daß ihnen Nummern gegeben wurden. Die Glattflächen wurden mit ihren Anfangsbuch-

staben abgekürzt. Auf der okklusalen Oberfläche hatten alle Molaren 5 Prädilektionsstellen, außer dem ersten OK-Molaren mit 7. Zusammen mit den 4 Prädilektionsstellen an den Glattflächen ergaben sich für alle Molaren 9 Prädilektionsstellen, bzw. 11 für den ersten OK-Molaren. Alle 12 Molaren eines Tieres zusammen hatten somit 112 Prädilektionsstellen. Jede kariöse Prädilektionsstelle ergab einen Punkt.

Nach der Aufzeichnung der kariösen Läsionen ergab sich eine unsymmetrische Verteilung mit einem flachen Ende in Richtung höherer Karieswerte. Zur Bestimmung der Signifikanz wurde deshalb nach STRALFORS A. 1961 (54) eine logarithmische Umrechnung durchgeführt. Jedes Tier erhielt den Wert $u = \log x$, wobei x die Zahl der kariösen Läsionen ist.

Zum Nachweis der Tetracycline in den Hamstermolaren und zur Kontrolle der Mineralisationsstörungen wurden einige Schliffe hergestellt. Nach einer Entwässerung der Hamsterkiefer in einer aufsteigenden Alkoholreihe wurden sie in Kunststoff eingebettet. Die Objekte wurden auf einer Maschine zur Herstellung mineralogischer Schliffe in dünne Scheiben zerlegt und danach mit Steinchen verschiedener Körnung nachgeschliffen. Dann wurden die Präparate mit Alkohol gereinigt und eingebettet. Die Aufnahmen erfolgten unter dem "Zeiss-Foto-Mikroskop".

Literatur zur Methodik

Die Verwendung von Goldhamstern in der experimentellen Kariesforschung begann 1942. ARNOLD F.A. 1942 (5) fütterte syrischen Goldhamstern eine Labor-Diät, die weiche oder fein gemahlene Kohlehydrate enthielt, und entdeckte Zahnkaries an den Molaren. Zwei Jahre später wiesen auch KEYES P.H. et al. 1944 (10, 25, 26, 27) auf die Möglichkeit der Verwendung von Hamstern in der experimentellen Zahnkariesforschung hin. Sie stellten einige Vorteile der Hamstermolaren gegenüber den Rattenmolaren fest. Während die Hamstermolaren zur Zeit des Durchbruchs vollständig mit Schmelz bedeckt sind, werden die Rattenmolaren mit schmelzfreien Zonen auf den Höckerspitzen gebildet. Die Okklusion beim Hamster ist charakterisiert durch ein Ineinandergreifen der Höcker, was bei den Rattenmolaren nicht der Fall ist. Nach makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen kam KEYES P.H. 1946 (28) zu dem Schluß, daß eine bemerkenswerte Ähnlichkeit zwischen den grundlegenden Aspekten des kariösen Prozesses beim Hamster und beim Menschen besteht. Auch ORLAND F.J. 1946 (41) fand bei seinen Untersuchungen eine Ähnlichkeit zwischen der Karies beim syrischen Goldhamster und der Karies an Praemolaren und Molaren beim Menschen.

In neuerer Zeit befaßte sich TAATZ H. 1959-61 (56, 57, 58) mit der Morphologie, Anatomie und Histologie der Hamsterzähne. Sie konnte eine weitgehende Übereinstimmung mit menschlichen Zähnen zeigen und wies auf die besonders gute Eignung des Hamsters für tierexperimentelle Kariesversuche hin.

Mit der Verwendung des Goldhamsters für Kariesversuche ergab sich das Problem einer geeigneten kariogenen Kost für dieses Tier. KEYES P.H. 1959 (29) konnte mit der nach ihm benannten Diät bei Goldhamstern nach 42 Tagen ausgedehnte kariöse Läsionen an den

Glattflächen und in den Fissuren erzeugen. Diese Diät erfüllt die von LARSON R.H. et al. 1967 (36) aufgestellte Forderung nach einem guten Haften der Diät auch an den Glattflächen der Zähne. Besonders ist darauf zu achten, daß die Diät trocken verabreicht wird, da sie sonst viel von ihrer kariogenen Wirkung verliert (18, 39).

ERGEBNISSE

=====

I. Allgemeine Befunde

Nach dem Abschluß der Versuche gelangten 72 Hamster, die Tetracycline erhalten hatten, und 80 Kontrolltiere zur Auswertung.

Die Durchschnittsgewichte beider Gruppen lagen nach der Entwöhnung zwischen 30 und 40g und am Ende der Versuchszeit zwischen 80 und 120g. Unterschiede zwischen den Gewichten der Tiere beider Versuchsgruppen konnten nicht festgestellt werden.

Bei der Untersuchung der Hamstermolaren zeigten sich bei beiden Gruppen Verfärbungen und Beläge. Keine Beziehung zur Kariesaktivität wurde bei gelblichen Zahnverfärbungen gefunden, während umschriebene bräunlich-gelbe Verfärbungen mit kariösen Läsionen verbunden waren. In einigen Fällen zeigten die supragingivalen Drittel der lingualen und bukkalen Fissuren, besonders beim ersten UK-Molaren, dunkelgrüne bis schwarze Beläge. Sie konnten mit der Sonde abgekratzt werden; die Zähne darunter waren frei von Karies. Ein weißer, pastenartiger Zahnbelag hingegen, der fast ausschließlich in supragingivalen Gebieten gefunden wurde, war mit Kariesaktivität und Gingivaretraktion verbunden. In den okklusalen Fissuren wurde in mehreren Fällen ein fasriges Material festgestellt, das häufig mit kleinen Holzstückchen vermischt war und auf die Aufnahme von Streu schließen läßt. Nach der Entfernung dieses Materials zeigten sich meist ausgedehnte kariöse Läsionen.

Die Zahl der kariösen Läsionen war bei den Männchen geringgradig erhöht gegenüber den Weibchen. Der Oberkiefer war mit 63,8 %, der Unterkiefer mit 36,2 % aller kariöser Läsionen betroffen. Auch die einzelnen Zähne

zeigten eine verschiedene Kariesempfindlichkeit. Am meisten betroffen war der zweite OK-Molar, gefolgt vom dritten OK-Molaren und dritten UK-Molaren. (Tafel 1)

An den Zähnen wiederum wurden bestimmte Regionen besonders häufig kariös. (in Klammern stehen die Nummernbezeichnungen nach STRALFORS und KESKITALO (53))

- OK: 3. Molar: mesio-okklusale Fissur (3)
 disto-okklusale Fissur (4)
 bukkale Fissur (2)
2. Molar: mesio-okklusale Fissur (3)
1. Molar: mittlere der 3 okklusalen Fissuren (4)
- UK: 3. Molar: disto-okklusale Fissur (4)
 bukkale Fissur (2)
2. Molar: bukkale Fissur (2)
1. Molar: Glattflächen (m,l,b)

Bei den Voruntersuchungen wurde festgestellt, daß die verwendeten Hamster eine kariogene Mikroflora besaßen. Diese orale Mikroflora wurde auf die Nachkommen übertragen. Auch die jungen Hamster zeigten Karies in den Fissuren und an den Glattflächen.

II. Befunde der Schliffe

Durch fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen konnte der Nachweis von Tetracyclinen in den Kronen von Hamstermolaren erbracht werden. Die diffuse Verteilung spricht für eine kontinuierliche Aufnahme während der Entwicklung. Beim makroskopischen Vergleich der Zähne beider Versuchsgruppen konnten keine Zahnverfärbungen bei den Tieren festgestellt werden, die Tetracycline erhalten hatten. Auch wurden bei diesen Zähnen im submikroskopischen Bereich keine Mineralisationsstörungen beobachtet.

Tabelle	1. und 2. Molaren		3. Molaren		Mehr bei den Kontrolltieren	
	Tiere, die TA erhalten hatten	Kontrolltiere	Tiere, die TA erhalten hatten	Kontrolltiere	1. und 2. Molaren	3. Molaren
kariöse Zähne je Hamster	4,3	5,8	3,7	3,9	35 %	4,5 %
kariöse Läsionen je Hamster	8,4	14,1	8,8	9,0	67 %	2,0 %
kariöse Okklusalflächen je Hamster	6,7	7,9	7,8	7,9	19 %	1,5 %
kariöse Glattflächen je Hamster	1,8	6,1	1,01	1,05	242 %	3,6 %
Zahl der kariösen linguale Glattflächen in % der Gesamtzahl von bukkalen und linguale kariösen Glattflächen	24 %	58 %	17 %	28 %	34 %	11 %

III. Befall der 1. und 2. Molaren

Die vollständige Mineralisation der Kronen der ersten beiden Molaren und ihr Durchbruch in die Mundhöhle erfolgte bei den mit Tetracyclin behandelten Tieren zur Zeit der Antibiotikungabe. Diese Tiere hatten im Durchschnitt 8,4 kariöse Läsionen gegenüber 14,1 bei den Kontrolltieren. Dies bedeutet eine 67 % größere Kariesaktivität der Kontrolltiere. Der Unterschied war statistisch gesichert signifikant ($p < 0,001$). (Tabelle)

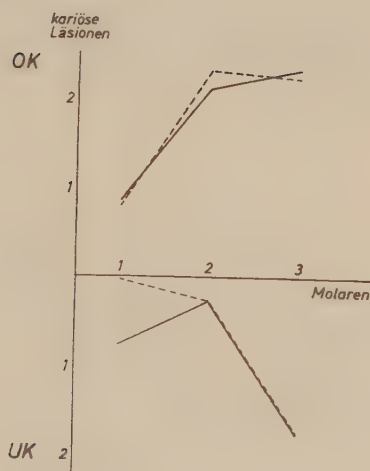
Die Verteilung der okklusalen kariösen Läsionen (Tafel 1) war bei beiden Versuchsgruppen sehr ähnlich, mit Ausnahme der ersten UK-Molaren. Diese zeigten bei den Kontrolltieren eine deutlich erhöhte Kariesaktivität. Bei der Betrachtung der Glattflächenkaries ergab sich bei den Kontrolltieren eine deutliche Karieszunahme (Tafel 2). Relativ gering war sie am zweiten UK-Molaren, am ausgeprägtesten am ersten UK-Molaren. An diesem Zahn waren die Läsionen häufig so ausgedehnt, daß die okklusalen Fissuren mitbetroffen waren. Dadurch läßt sich die erhöhte okklusale Kariesaktivität an diesen Zähnen bei den Kontrolltieren erklären. Diese Reduktion der Glattflächenkaries bei den mit Tetracyclin behandelten Tieren spricht für eine spezielle anti-kariogene Wirkung dieses Antibiotikums in diesen Gebieten.

IV. Befall der 3. Molaren

Die Kronen der dritten Molaren wurden nur zum Teil während der Tetracyclingabe mineralisiert und brachen erst nach dem 5. Tag nach Absetzung des Antibiotikums in die Mundhöhle durch. Sie kamen also mit diesem nicht in Kontakt. Die mit Tetracyclin behandelten Tiere hatten

im Durchschnitt 8,8 kariöse Läsionen gegenüber 9,0 bei den Kontrolltieren. Der Unterschied in der Kariesaktivität war mit 2 % nur sehr gering. Sowohl an den okklusalen Oberflächen wie auch an den Glattflächen war die Kariesaktivität in beiden Gruppen nahezu gleich.

(Tafel 1 und 2)



Tafel 1:

Verteilung der okklusalen kariösen
Läsionen auf die einzelnen Molaren

----- TA - Tiere

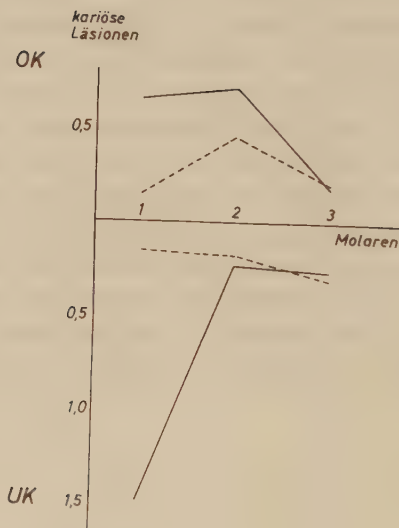
———— Kontrolltiere

Tafel 2

Verteilung der kariösen Läsionen
an Glatflächen auf die einzelnen
Molaren

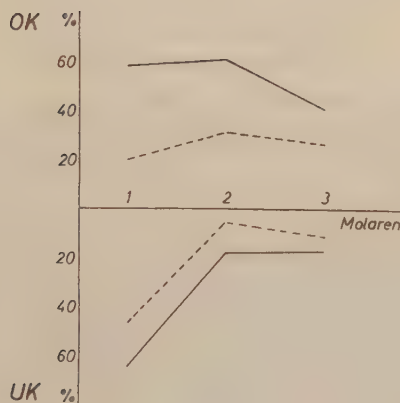
----- TA - Tiere

———— Kontrolltiere



V. Befall der lingualen und bukkalen Glattflächen

Ein weiterer Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigt sich bei einer Unterteilung der kariösen Glattflächenläsionen (Tafel 3). Bei den Kontrolltieren überwiegen die lingualen Läsionen gegenüber den bukkalen. Der Anteil der lingualen kariösen Läsionen betrug 58 % der Summe aus bukkalen und lingualen Läsionen. Bei den mit Tetracyclin behandelten Tieren war dieser Anteil nur 24 %. Diese Reduktion zeigte sich hauptsächlich an den ersten und zweiten Molaren. (Tafel 3)



Tafel 3:

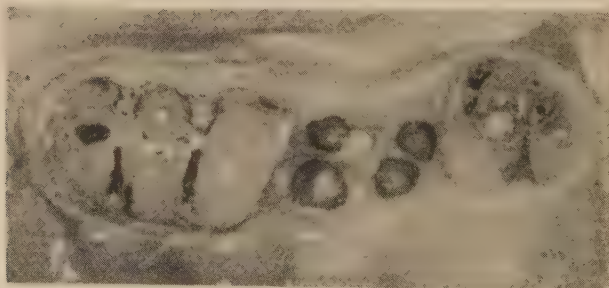
Der Anteil der lingualen kariösen Läsionen in % der Summe aus bukkalen und lingualen Läsionen. Der Bereich zwischen beiden Kurven zeigt die Reduktion bei den mit Tetracyclin behandelten Tieren.

VI. Bildteil

Zähne von 87 Tage alten syrischen Goldhamstern.
Vergrößerung etwa 6fach (Balkenauszug)



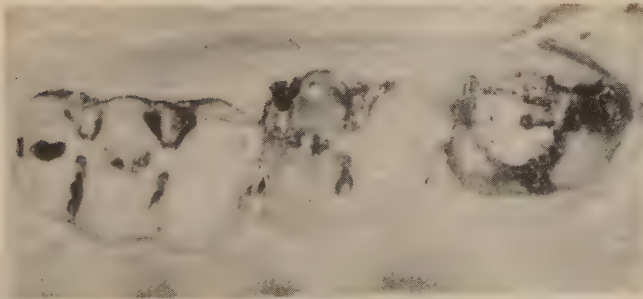
Aufnahme 1: OK eines mit TA behandelten Tieres.
Geringer kariöser Befall, in einigen
sulci schwarze Beläge, in der disto-
okklusalen Fissur des 1. Molaren ein
weißer Belag.



Aufnahme 2: OK eines Kontrolltieres.
Vollständig zerstörter 2. Molar.



Aufnahme 3: OK eines Kontrolltieres.
2. und 3. Molar stark zerstört.



Aufnahme 4: OK eines mit TA behandelten Tieres.
Starke Zerstörung des 3. Molaren,
während der 2. Molar nur okklusal
eine geringe Karies zeigt.

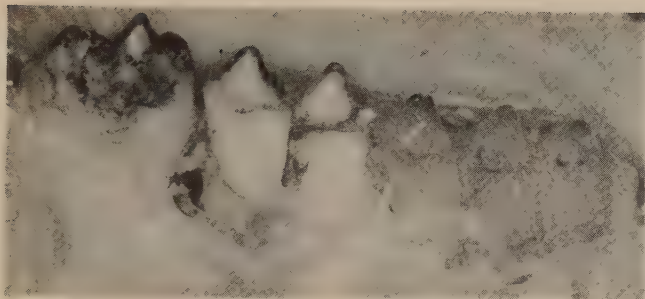


Aufnahme 5: OK eines mit TA behandelten Tieres.

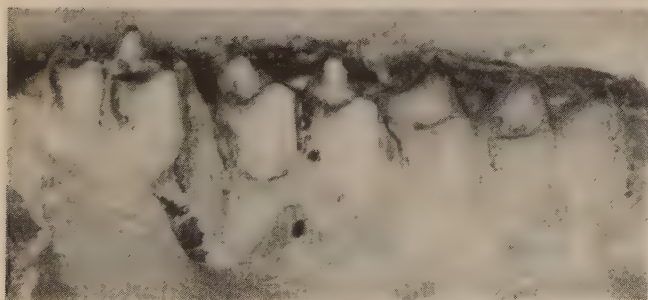


Aufnahme 6: UK eines mit TA behandelten Tieres.

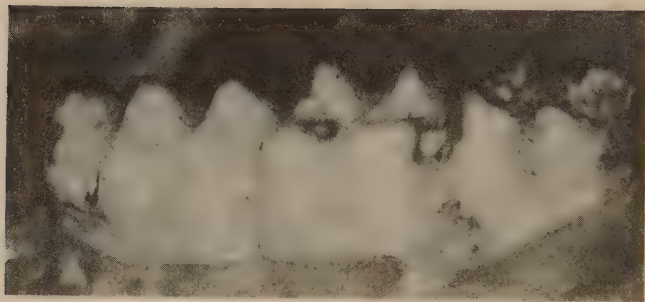
Beide Aufnahmen zeigen einen geringen kariösen Befall der 1. und 2. Molaren, während der 3. Molar stark zerstört ist.



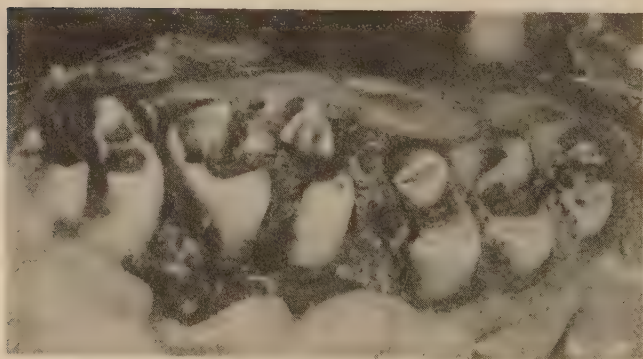
Aufnahme 7: OK eines Kontrolltieres.
Ausgeprägte Gingivaretraktion und
Glatflächenkaries.



Aufnahme 8: OK eines Kontrolltieres.
Ausgeprägte Gingivaretraktion und
tiefgreifende Glatflächenkaries.



Aufnahme 9: OK eines mit TA behandelten Tieres.
Approximalkaries distal am 2. Molaren.

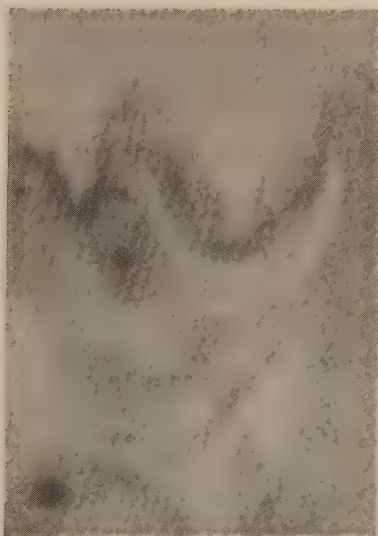


Aufnahme 10: OK eines Kontrolltieres.
Ausgeprägte Parodontopathie und
kariöse Zerstörung.

VII. Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen
mit dem "Leitz-Foto-Mikroskop"

Molaren von 87 Tage alten syrischen Goldhamstern,
deren Mütter während der Schwangerschaft und
24 Tage nach der Geburt der Nachkommen Tetra-
cycline erhalten hatten.

Erregerfilter	Ub 1	2 mm
	Ub 5	3 mm
Sperrfilter	460	



Aufnahme 1: Fluoreszenz im Dentin- und
Pulpabereich



Aufnahme 2: Neben einer Fluoreszenz in Dentin, Pulpa und Knochen fluoresziert auch die Schmelzoberfläche.



Aufnahme 3: Fluoreszenz besonders stark ausgeprägt an der Schmelz-Dentin-Grenze.

DISKUSSION

=====

Bei den syrischen Goldhamstern, die Tetracycline erhalten hatten, zeigte sich weder eine Änderung der Trinkmenge noch eine Änderung der Gewichtszunahme bei den Jungtieren. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Versuche mit Ratten überein (64).

Der Kariesbefall der OK-Molaren war in der vorliegenden Untersuchung gegenüber den Zähnen des Unterkiefers beträchtlich erhöht. Diese größere Kariesaktivität des Oberkiefers wurde zuerst 1946 von KEYES P.H. (28) beschrieben und später von mehreren Autoren bestätigt (41, 44, 57, 59, 60).

Unter den drei Molaren wiesen die 2. OK-Molaren die größte Zahl an kariösen Läsionen auf, gefolgt von den 3. Molaren des Ober- und Unterkiefers. Dieselbe Verteilung fand auch SCHUBERT L. 1958 (47) bei etwa gleich langer Versuchsdauer mit pulverförmiger KEYES-Diät an Hamstern. Bei den Versuchen von PLATHNER C.H. und TAATZ H. (44) zeigte jedoch der 3. Molar den größten Befall. Dieser Unterschied dürfte durch die Verwendung von fester Diät und die damit verbundene lange Versuchsdauer zustande kommen.

Die beschriebenen Prädilektionsstellen der einzelnen Zähne zeigen eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen von KEYES P.H. (28), VOLKER J.F. (59) und JOHANSEN E. (19). Auch sie fanden kariöse Glatthflächen bevorzugt an den ersten UK-Molaren und in geringerem Maß am ersten OK-Molaren, während bei den anderen Zähnen hauptsächlich die okklusalen Fissuren kariös befallen wurden. Die Beschreibung der Verfärbungen und Beläge der Hamstermolaren stimmt mit den Beobachtungen von KEYES P.H. (28) überein.

Die Ablagerung von Tetracyclinen zur Zeit der Mineralisation in menschlichen Zähnen und in den Zähnen von

Ratten (3, 4, 7, 12, 16, 55), Meerschweinchen (22, 23, 24), Mäusen (1) und Hunden (2, 6, 8, 42) wurde von mehreren Autoren beschrieben. In der vorliegenden Untersuchung konnte durch Fluoreszenzaufnahmen unter dem Mikroskop der Nachweis dieses Antibiotikums in Hamstermolaren erbracht werden. Eine Übertragung der Tetracycline von den Müttern auf die Jungtiere während der Schwangerschaft und Laktation wurde beim Menschen (11, 45), bei Hunden (38, 43) und Ratten (9, 21, 38) beobachtet. Bei syrischen Goldhamstern beginnt die Mineralisation der Molaren und damit die Möglichkeit, Tetracycline einzulagern, zwei Tage nach der Geburt. Deshalb ist der Nachweis der Übertragung dieses Antibiotikums während der Schwangerschaft nicht möglich. Eine Übertragung während der Laktation dagegen läßt sich durch die stark ausgeprägte Fluoreszenz an der Schmelz-Dentin-Grenze zeigen (Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme 3).

Bei den verwendeten niedrigen Tetracyclindosen konnten Zahnverfärbungen und Hypoplasien nicht festgestellt werden. Auch Mineralisationsstörungen wurden bei der Untersuchung der Schliffe nicht beobachtet.

ZIPKIN I. et al. 1960 (64) verabreichten schwangeren Ratten während verschiedener prae- und postnataler Perioden relativ hohe Tetracyclindosen und stellten bei den Nachkommen eine hohe Kariesreduktion fest. In der vorliegenden Untersuchung mit syrischen Goldhamstern wurden niedrige Dosen von 20mg pro kg Körpergewicht verwendet. Auch bei dieser Dosierung trat eine signifikante Kariesreduktion am ersten und zweiten Molaren gegenüber den Kontrolltieren ein. Ob diese Reduktion auf die Wirkung der von den Hamsterweibchen auf ihre Nachkommen übertragenen Tetracycline während der Schwangerschaft und Laktation zustandekam oder auf die Wirkung der Tetracycline, die die jungen Tiere in der letzten Woche vor Absetzung des Antibiotikums selbständig im Trinkwasser aufnahmen, kann nicht bestimmt werden. Im Vergleich zu

den Rattenversuchen von LARSON R.H. und ZIPKIN I. (34, 64) zeigt sich bei dieser Untersuchung eine relativ geringe Kariesreduktion. Dies kann auf die Verwendung von niedrigen Tetracyclindosen zurückgeführt werden. Auch SHAW J.H. 1964 (50) stellte bei seinen Rattenversuchen mit niedrigen Penicillindosen eine entsprechend geringere Kariesreduktion fest.

Die gefundene Kariesreduktion an den ersten und zweiten Molaren der mit Tetracyclin behandelten Tiere machte sich vornehmlich in einem Rückgang der kariösen Läsionen an Glattflächen bemerkbar. Dies stimmt mit den Ergebnissen bei Rattenversuchen mit Tetracyclinen von LARSON R.H. et al. (34, 35, 36) überein. Diese Autoren sprechen von einem speziellen Typ der oralen Mikroflora, der mit Glattflächenkaries assoziiert ist und durch Tetracycline selektiv unterdrückt wird.

KÖNIG K.G., GUGGENHEIM B., MÜHLEMAN H.R. (33) stellten nach einer längeren Zeit von Erythromycingaben im Trinkwasser an Ratten und einer folgenden Inokulation eines kariogenen Streptokokkus einen größeren Befall der lingualen Glattflächen fest. Sie nahmen an, daß mit den lingualen Oberflächen dieser Molaren eine höhere Konzentration an Erythromycin in Kontakt kommt als mit den Fissuren. Durch die stärkere Unterdrückung der angeborenen Flora an diesen Flächen läßt sich die Begünstigung der eingebrachten Streptokokken und das Anwachsen der Karies erklären. Ein ähnlicher Befund ist in der vorliegenden Untersuchung festzustellen. Die Zahl der lingualen Läsionen ist bei den mit Tetracyclin behandelten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren stark erniedrigt. Dies deutet auf einen vermehrten Kontakt des Antibiotikums mit den lingualen Molarenflächen bei der oralen Einnahme hin.

In den Voruntersuchungen wurde festgestellt, daß die verwendeten Hamster eine kariogene Mikroflora besitzen. Aus den Versuchsergebnissen ist ersichtlich, daß eine Übertragung dieser Flora von den Hamsterweibchen auf

ihre Jungen stattfand. Diese Übertragbarkeit der oralen Mikroflora wurde 1960 von KEYES P.H. (30) beschrieben und ist inzwischen durch weitere Experimente (31, 34, 35, 36, 37) bestätigt worden. Auch die Möglichkeit der Unterdrückung dieser Flora ist schon seit langem bekannt. Über die Zeitdauer dieser Unterdrückung nach dem Absetzen des Antibiotikums liegen verschiedene Ergebnisse vor. KEYES P.H. 1960 (30) konnte durch Penicillingaben an einige Hamsterweibchen eine Reduktion der Mundflora sogar über mehrere Generationen hinweg herbeiführen. LARSON...et al. 1960, 1961, 1963 (34, 35, 64) fanden bei Rattenversuchen mit hohen Tetracyclindosen eine relativ stabile Änderung der für Glatflächenkaries spezifischen Mundflora der Nachkommen. Bei ihren Versuchen mit Penicillingaben an kariesempfindliche HARVARD-Ratten gelang es SHAW J.H. et al. 1962 (49) jedoch nicht, die orale Flora der Nachkommen niederzudrücken. Auch KÖNIG K.G. et al. 1965 (33) fanden bei OSBORNE-MENDEL-Ratten, die mit Erythromycin und Penicillin behandelt wurden, daß diese nach einer Unterbrechung der Antibiotikungabe sehr schnell ihre ursprüngliche Kariesaktivität wiedererlangten.

Auch bei diesen Versuchen konnte mit der verwendeten niedrigen Tetracyclinkonzentration keine anhaltende Unterdrückung der Mikroflora der jungen Hamster erreicht werden. Sie erlangte einige Tage nach dem Absetzen der Antibiotikungaben wieder ihre kariogene Wirkung. Dies geht aus dem nahezu identischen Kariesbefall der dritten Molaren in beiden Versuchsgruppen hervor.

Ob die festgestellte signifikante Kariesreduktion an den ersten und zweiten Molaren nur durch eine Änderung der Mundflora zustandekam, muß bezweifelt werden. Aus den vorliegenden Versuchsergebnissen kann festgestellt werden, daß zur Zeit des Durchbruchs der dritten Molaren ab dem 29. Tag nach der Geburt bei beiden Versuchsgruppen eine nahezu identische kariogene Mundflora vorhanden war. Die kariogene Kost wurde erst ab dem 24. Tag

gegeben; erst ab diesem Zeitpunkt konnten sich kariöse Läsionen entwickeln. Bei den mit Tetracyclin behandelten Tieren konnte also eine veränderte Mikroflora nur zwischen dem 24. und dem 29. Tag eine Verminderung des kariösen Befalls der 1. und 2. Molaren bewirken. Es erscheint unwahrscheinlich, daß die Zähne der Kontrolltiere in dieser kurzen Zeitspanne einen so großen "Kariesvorsprung" entwickelten, wie es zur Erklärung des gefundenen unterschiedlichen kariösen Befalls notwendig wäre.

Es ist wahrscheinlich, daß an diesen beiden Molaren Veränderungen stattgefunden haben, die auch nach dem 29. Tag eine Verminderung der Kariesaktivität bewirkten. In Betracht kommt eine Veränderung der Mineralisation, die diese Zähne weniger kariesanfällig macht. So führt GOLINSKAJA M.S. 1966 (15) die bei Rattenversuchen gefundene Kariesreduktion neben einer Veränderung der Mikroflora auf eine Verringerung des Ca^{++} -Einbaus in die Zahnhartsubstanz zurück. Weiterhin ist noch eine lokal antibiotische Wirkung auf die Mundflora durch freigesetzte Tetracyclin-Moleküle an der Schmelzoberfläche denkbar.

Bei den 3. Molaren treffen solche Veränderungen nicht zu, da die Mineralisation der äußeren Schmelzschichten erst nach dem Absetzen der Tetracyclingaben stattfand.

Im Anschluß an diese Untersuchung erhebt sich die Frage, ob es sich bei der gefundenen Kariesreduktion um eine Veränderung der Mundflora oder um eine bakteriostatische Wirkung der eingelagerten Tetracycline handelt. Zur Klärung dieser Fragen müßte eine mit Tetracyclin behandelte Versuchsgruppe und eine Gruppe von Kontrolltieren gezüchtet werden. Eine Veränderung der Mundflora könnte durch Anlegen von Bakterienkulturen aus den Mundhöhlenabstrichen beider Versuchsgruppen nachgewiesen werden. Eine bakteriostatische Wirkung würde sich durch die Ausbildung von Hemmhöfen um tetracyclinhaltigen Schmelz zeigen, der zusammen mit einer kariogenen Mundflora auf ein Kulturmedium gebracht wird.

Z U S A M M E N F A S S U N G

=====

Syrische Goldhamsterweibchen erhielten während der Schwangerschaft und 24 Tage lang nach der Geburt einen Zusatz von 20 mg Pyrolidino-methyl-tetracyclin pro kg Körpergewicht ins Trinkwasser. Die Jungtiere wurden 24 Tage nach der Geburt entwöhnt und erhielten 63 Tage lang eine kariogene Kost. Die Kontrolltiere wurden getrennt gehalten und erhielten keine Tetracycline. Die Molaren von 72 mit Tetracyclin behandelten Tieren und von 80 Kontrolltieren wurden untersucht und ausgewertet. Zum Nachweis des Antibiotikums in diesen Zähnen wurden einige Schliffe hergestellt. Nach der Auswertung des Materials kann festgestellt werden:

- 1) In den Molaren der Goldhamster wurden Tetracycline abgelagert.
- 2) Eine Übertragung der Tetracycline von den Weibchen auf ihre Nachkommen findet statt.
- 3) Verfärbungen und Hypoplasien der Zähne sowie Mineralisationsstörungen wurden bei geringen Tetracyclindosen nicht beobachtet.
- 4) Die kariesaktive Mundflora der Weibchen wurde auf die Nachkommen übertragen.
- 5) Bei den verabreichten niedrigen Tetracyclindosen trat eine signifikante Kariesreduktion bei den jungen Hamstern ein.
- 6) Diese Kariesreduktion zeigte sich hauptsächlich in einer Verminderung der Glattflächenkaries. An den lingualen Glattflächen war diese Reduktion stärker als an den bukkalen Glattflächen.
- 7) Einige Tage nach dem Ende der Antibiotikungabe hatten die mit Tetracyclin behandelten Tiere dieselbe kariogene Mundflora wie die Kontrolltiere.
- 8) Die Kariesreduktion durch Tetracycline wird neben einer Veränderung der Mundflora durch Veränderungen am Zahn selbst bewirkt.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S
=====

1. ANDRÉ, T. Studies on the distribution of
 tritium-labelled Dihydrostreptomycin
 and Tetracycline in the body
 Acta radiol. (Stockh.) 142, 1 (1956)
2. ANTALOVSKA, Z. Verfärbungen der Zähne nach der Ver-
 abreichung der Tetrazyklinantibiotika
 Dtsch. zahnärztl. Z. 19, 611 (1964 II)
3. ANTALOVSKA, Z. Laws of Tetracycline antibiotic depo-
 sition in rat incisors
 J. dent. Res. 45, 1430 (1966)
4. ANTALOVSKA, Z., JIRKALOVA, V., LONSKA, V., STRNAD, L.
 Über die Beziehungen zwischen Fluores-
 zenz, Menge und biologischer Aktivität
 der in Zahnhartgeweben fixierten
 Tetrazyklin-Antibiotika
 Dtsch. Stomat. 17, 184 (1967)
5. ARNOLD, F.A. The production of carious lesions in
 molar teeth of hamsters (c. auratus)
 Publ. Hlth. Rep. (Wash.) 57, 1599 (1942)
6. BENNET, J.C., LAW, D.B.
 Incorporation of Tetracycline in
 developing dog enamel and dentin
 J. dent. Res. 44, 788 (1965 II)
7. BEVELANDER, G., ROLLE, G., COHLAN, S.G.
 The effect of the administration of
 the Tetracycline on the development
 of teeth
 J. dent. Res. 40, 1020 (1961)
8. BOYNE, P.J., MILLER, C.W.
 A study of tooth development by
 Tetracycline-induced fluorescence
 J. dent. Res. 40, 1079 (1961)

9. COHEN, A., BOLENDER, C.
Experimental study of Tetracycline uptake in white rats
J. dent. Res. 44, 1140 (1965)
10. DALE, P.P., LAZANSKY, J.P., KEYES, P.H.
Experimental dental caries in the syrian hamster
J. dent. Res. 23, 209 (1944)
11. DOUGLAS, A.C. The deposition of Tetracycline in human nails and teeth: a complication of long-term treatment
Brit. J. Dis. Chest. 57, 44 (1963)
12. EGER, W., KÄMMERER, H., BOTHMANN, G.
Experimentelle Beiträge zur Tetracyclinablagerung in den Zähnen
Dtsch. zahnärztl. Z. 20, 829 (1965)
13. FITZGERALD, R.J., JORDAN, H.V., POOLE, W.L.
Experimental caries inhibition by intermittent exposure of Penicillin
J. dent. Res. 39, 724 (1960)
14. FROSTELLI, G., KEYES, P.H., LARSON, R.H.
The effect of various sugars and sugar substitutes on dental caries in hamsters and rats
J. nutr. in press, zitiert bei LARSON, GOSS (s. Nr. 37),
Arch. Oral Biol. 12, 1085 (1967)
15. GOLINSKAJA, M.S. Der Einfluß von Tetrazyklin auf die Entwicklung der experimentellen Zahnkaries
Stomatologija (Mosk.) 45, 32 (1966)
16. GRON, P., JOHANNESSEN, L.B.
Fluorescence of Tetracycline Antibiotics in dentin
Acta odont. scand. 19, 79 (1961)

17. HARNDT, R. Nachweis intravenös verabreichter, fluoreszierender Substanzen in den Hartgeweben marktoter menschlicher Zähne
Dtsch. zahnärztl. Z. 21, 307 (1966)
18. HARRIS, H.R., STEPHAN, R.M.
Effect of mixing water in the diet on the development of carious lesions in rats
J. dent. Res. 32, 653 (1953)
19. JOHANSEN, E. The development pattern of dental caries in the syrian hamster
J. dent. Res. 32, 627 (1953)
20. JOHNSON, R.H. The effects of Tetracycline on teeth and bones
J. dent. Res. 43, 874 (1964)
21. JOHNSON, R.H., MITCHELL, D.F.
The effects of Tetracyclines on teeth and bones
J. dent. Res. 45, 86 (1966)
22. KEIL, A., FRERK, H.
Untersuchungen zur Tetracyclinverfärbung wachsender Kiefer und Zähne
Wien. tierärztl. Mschr. 50, 350 (1963)
23. KEIL, A. Tetracyclin-Fluoreszenzmikroskopie, insbesondere der Zähne
Leitz-Mitt. Wiss. u. Techn. Wetzlar 3, 83 (1965)
24. KEIL, A., RÖMER, D., SKOPAKOFF, G.
Tetracyclinmarkiertes Zahn- und Kieferwachstum und mikrophotometrische Fluoreszenzmessung
Leitz-Mitt. Wiss. u. Techn. Wetzlar 6, 171 (1968)

25. KEYES, P.H., DALE, P.P.
Dentition of the syrian hamster
J. dent. Res. 23, 209 (1944)
26. KEYES, P.H., DALE, P.P.
A preliminary survey of the pouches
and dentition of the syrian hamster
J. dent. Res. 23, 427 (1944)
27. KEYES, P.H.
A method of recording and scoring
gross carious lesions in the molar
teeth of syrian hamsters
J. dent. Res. 23, 439 (1944)
28. KEYES, P.H.
Dental caries in the syrian hamster
I. The character and distribution
of lesions
J. dent. Res. 25, 341 (1946)
29. KEYES, P.H.
Dental caries in the syrian hamster
VIII. The induction of a rampant
caries activity in albino and
golden hamsters
J. dent. Res. 38, 525 (1959)
30. KEYES, P.H.
The infection and transmissible
nature of experimental dental caries.
Findings and implications
Arch. oral Biol. 5, 304 (1960)
31. KEYES, P.H.
Bacteriological findings and
biological implications
Int. dent. J. 12, 443 (1962)
32. KÖNIG, K.G., MARTHALER, T.M., MUHLEMANN, H.R.
Depression of oral microbiota by
antibiotics and its effect on caries
incidence of Osborne-Mendel-Rats
Helv. odont. Acta 7, 2 (1963)

33. KÖNIG, K.G., GUGGENHEIM, B., MÜHLEMANN, H.R.
Modifications of the oral bacterial
flora and their influence on dental
caries in the rat.
II. Inoculation of a cariogenic
streptococcus and its effect
in relation to varying time of
depression of the indigenous
flora
Helv. odont. Acta 9, 130 (1965)
34. LARSON, R.H., ZIPKIN, I.
Effect of Tetracycline on the
transmission of dental caries in
rats
J. dent. Res. 40, 264 (1961)
35. LARSON, R.H., ZIPKIN, I., FITZGERALD, R.J.
Effect of Dehydroacetic Acid and
Tetracycline on caries activity
and its transmission in the rat
J. dent. Res. 42, 95 (1963)
36. LARSON, R.H., THEILADE, E., FITZGERALD, R.J.
The interaction of diet and micro-
flora in experimental caries in
the rat
Arch. oral Biol. 12, 663 (1967)
37. LARSON, R.H., GOSS, B.J.
Diet as a limiting factor in the
transmissibility of caries activity
between rats of different strains
Arch. oral Biol. 12, 1085 (1967)
38. MAJCHERCZYK, J., SZYMANSKA-JACHIMCZAK, E.I.
Verfärbungen der Zähne und Knochen
bei jungen Tieren durch Tetracycline
Zahnärztl. Prax. 16, 61 (1965)

39. MARTHALER, T.M., MÜHLEMANN, H.R., KÖNIG, K.G.
Zur Planung und Auswertung tier-
experimenteller Kariesstudien
Schweiz. Mschr. Zahnheilk.
67, 755 (1957)
40. Mc CLURE, J.F., HEWITT, W.L.
The relation of Penicillin to
induced rat dental caries and oral
c. acidophilus
J. dent. Res. 25, 441 (1946)
41. ORLAND, F.J.
A study of the hamster, its molars
and their lesions
J. dent. Res. 25, 445 (1946)
42. OWEN, L.N.
Fluorescence of Tetracyclines in
bone tumours , normal bone and teeth
Nature (Lond.) 190, 500 (1961)
43. OWEN, L.N.
The effects of administering Tetra-
cyclines to young dogs with particu-
lar reference to localisation of
the drugs in the teeth
Arch. oral Biol. 8, 715 (1963)
44. PLATHNER, S.H., TAATZ, H.
Studien über die Kariesanfälligkeit
der Molaren des syrischen Goldhamsters
unter verschiedenen Nahrungseinflüssen
Dtsch. Zahn-, Mund- u. Kieferheilk.
26, 374 (1957)
45. RENDLE-SHORT, T.J.
Tetracycline in teeth and bone
Lancet 1188 (1962)
46. ROSEN, S., RAGHEB, H.S., HOPPERT, C.A., HUNT, H.R.
The effects of Penicillin and Terra-
mycin on dental caries on certain
oral microflora in Hunt-Hoppert-
caries-susceptible rats
J. dent. Res. 35, 399 (1956)

47. SCHUBERT, L. Über verschiedene karieshemmende
Wirkstoffe bei Hamstern
Dtsch. zahnärztl. Z. 13, 590 (1958)
48. SHAW, J.H., SWEENEY, E.A.
Comparative studies on the in-
fluence of antibiotic substances
in dental caries in the white rat
and in the cotton rat
J. dent. Res. 36, 349 (1957)
49. SHAW, J.H., GRIFFITHS, D., TERBORGH, A.
Attempts to alter the genetically
expected caries activity in rats
by manipulation of the oral flora
Arch. oral Biol. 7, 693 (1962)
50. SHAW, J.H. Major reduction in experimental
caries with low Penicillin
concentrations
Arch. oral Biol. 9, 491 (1964)
51. SHWACHMAN, H., FEKETE, E., KUCZYCKI, L.L., FOLEY, C.E.
Brown staining of the teeth of
children given Tetracycline for
fibrocystic disease of the pancreas
Antibiot. Ann. 692 (1955)
52. STEPHAN, R.M., FITZGERALD, R.J., Mc CLURE, F.J.,
HARRIS, M.R., JORDAN, H.
The comparative effects of Penicillin,
Bacitracin, Chloromycetin, Aureomycin
and Streptomycin on experimental
dental caries and on certain oral
bacteria in the rat
J. dent. Res. 31, 421 (1952)
53. STRALFORS, A., KESKITALO, E.
A method of recording dental caries
in the golden hamster
Odont. Revy 11, 113 (1960)

54. STRALFORS, A. The distribution of caries in hamsters
Odont. Revy 12, 25 (1961)
55. STÜBEN, J., KNOTHE, H.
Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Zahnwachstums durch Tetracyclingaben sowie über die Konzentration der Tetracyclinablagerung im Knochen und Dentin
Dtsch. Zahn-, Mund- u. Kieferheilk. 45, 464 (1965)
56. TAATZ, H. Vergleichende histologische Untersuchungen bei Zähnen vom homo und critetus auratus
Dtsch. zahnärztl. Z. 14, 266 (1959)
57. TAATZ, H. Morphologische und experimentelle Beiträge zur Erforschung der Karies beim syrischen Goldhamster
Hab. Schrift Halle, 1960
58. TAATZ, H. Histologische Studien an den Nagezähnen des syrischen Goldhamsters
Dtsch. Zahn-, Mund- u. Kieferheilk. 36, 17 (1961)
59. VOLKER, J.F. Observations of the dental caries pattern in the syrian hamster
J. dent. Res. 31, 478 (1952)
60. VOLKER, J.F., KLAPPER, C.E.
Some observations on dental caries in syrian hamsters
Oral Surg. 7, 207 (1954)
61. WEBMAN, H., KNIESNER, A.H., HILL, T.J.
Effect of Penicillin of incidence of dental caries in rats fed on coarse corn
J. dent. Res. 26, 455 (1947)

62. WEBMAN, H., HILL, T.J., KNIESNER, A.H.

The effect of Penicillin on dental
caries in rats fed on a coarse
corn diet

J. dent. Res. 28, 258 (1949)

63. ZANDER, H.A., BIBBY, G.B.

Studies on the effect of Penicillin
of caries activity

J. dent. Res. 26, 454 (1947)

64. ZIPKIN, I., LARSON, R.H., RALL, D.P.

Reduced caries activity in off-
spring of rats receiving Tetra-
cycline during various prenatal
and post-partum periods

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)

104, 158 (1960)

Herrn Universitätsdozent Dr. Dr. R. Harndt
möchte ich für die freundliche Überlassung
des Themas, für die ständige Hilfe und
Beratung bei der Durchführung der Arbeit
meinen herzlichsten Dank sagen.

Lebenslauf

Als Sohn des Zahnarztes Dr. Dr. Hugo Müller und dessen Ehefrau Theresia, geb. Seiler, wurde ich am 18. 9. 1944 in Ellwangen/Wttbg. geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule war ich Schüler am Schubartgymnasium in Aalen/Wttbg., wo ich 1964 das Abitur ablegte.

Mit dem Sommersemester 1964 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg das Studium der Zahnheilkunde. Im August 1966 legte ich die zahnärztliche Vorprüfung, 5 Semester später, im Juli 1969, die zahnärztliche Prüfung ab.

Offsetdruck · Fotodruck

J. Höggl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
